

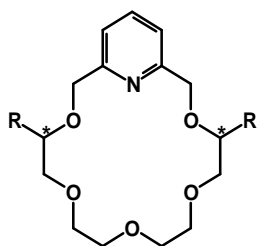
## Szakmai beszámoló

A 2002-től 2005-ig terjedő OTKA által támogatott kutatás (címe: Heterociklus egységet tartalmazó koronaéterek szintézise, molekuláris felismerésének tanulmányozása és alkalmazása; nyilvántartási száma: T038393) a tervben leírtak szerint a következő két fő tématerületre összpontosított:

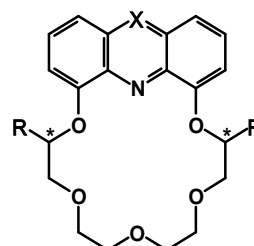
1.) Új, nagy enantioszelektivitást mutató heterociklus (piridin, fenazin és akridin) egységet tartalmazó enantiomertiszta királis koronaéterek előállítása és királis protonált primer aminok enantiomerjeivel, illetve fémionokkal szemben mutatott szelektív komplexképzésének tanulmányozása, valamint alkalmazhatóságuk vizsgálata.

2.) Új akirális és enantiomertiszta királis, deprotonálható (savanyú hidrogénnel rendelkező) heterociklus egységet (piridon és akridon) tartalmazó koronaéterek szintézise, azok királis primer aminok enantiomerjeivel, utóbbiak protonált alakjával, illetve fémionokkal történő szelektív komplexképzésének tanulmányozása. Ebben az esetben is a kapott eredmények alkalmazhatóságának vizsgálata.

1.) Korábban már számos piridin [1-5], fenazin [6, 7] és akridin [6] egységet tartalmazó (ld. 1. ábra) enantiomertiszta királis koronaétert állítottunk elő és behatóan tanulmányoztuk [8-13] azok királis primer aralkil-ammóniumsókkal [1-(1-naftil)etil-amin hidrogénperklorát (NEA), 1-feniletil-amin hidrogénperklorát (PEA), metil-fenilalaninát hidrogénperklorát (MFA), metil-fenilglicinát hidrogénperklorát (MFG) stb.] szemben mutatott enantiomer felismerésének mértékét (enantioszelektivitását).



R = Me, *i*Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Ph



X = N; R = Me, *i*Bu, *s*-Bu

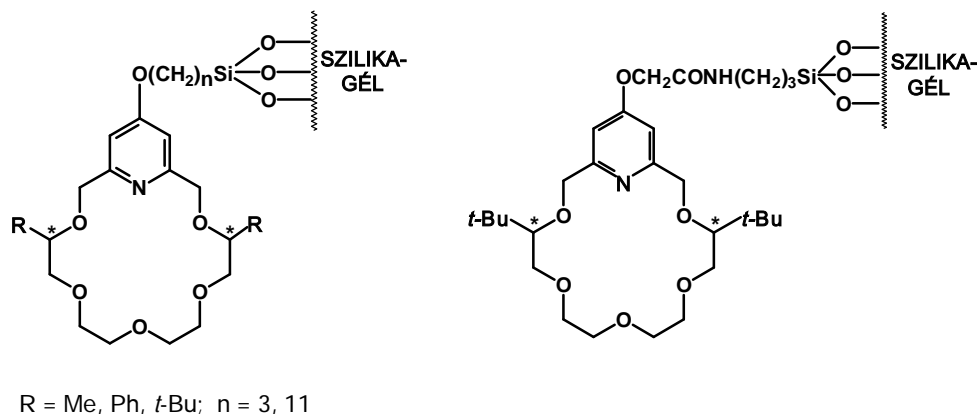
X = CH; R = Me

1. ábra

Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy az enantioszelektivitás háromféle intermolekuláris gyenge másodlagos kölcsönhatás eredménye: a) a koronaéter nitrogénje és két alternáló oxigénje, valamint az ammóniumsó három ammóniumprotonja között kialakuló hárompontos hidrogénkötés (vonzó kölcsönhatás); b) a koronaéter heterociklus egysége és

az ammóniumsó aromás gyűrűje közötti  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatás (vonzó kölcsönhatás); c) a koronaéter kiralitáscentrumán lévő szubsztituens és az ammóniumsó bizonyos hidrogénjei között fellépő szterikus gátlás [8, 12, 13].

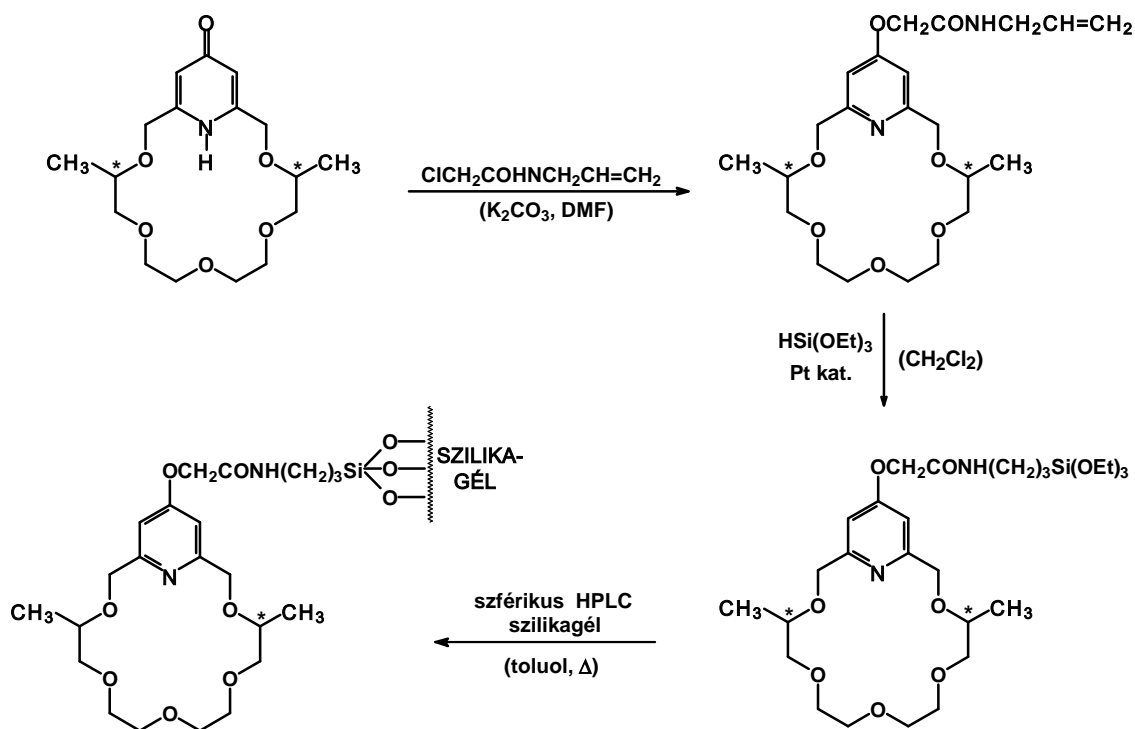
Az enantiomer felismerés kromatográfiás körülmények közötti tanulmányozása céljából, valamint ilyen irányú alkalmazást remélve, néhány piridin egységet tartalmazó enantiomertiszta királis koronaétert kovalens kötésekkel szilikagélhez rögzítettünk, és az így kapott királis állófázisokon (ld. 2. ábra) oszlopkromatográfiás úton primer aralkil-ammóniumsó racemátokat (NEA, PEA, MFA, MGA) rezolváltunk [4, 14-17].



2. ábra

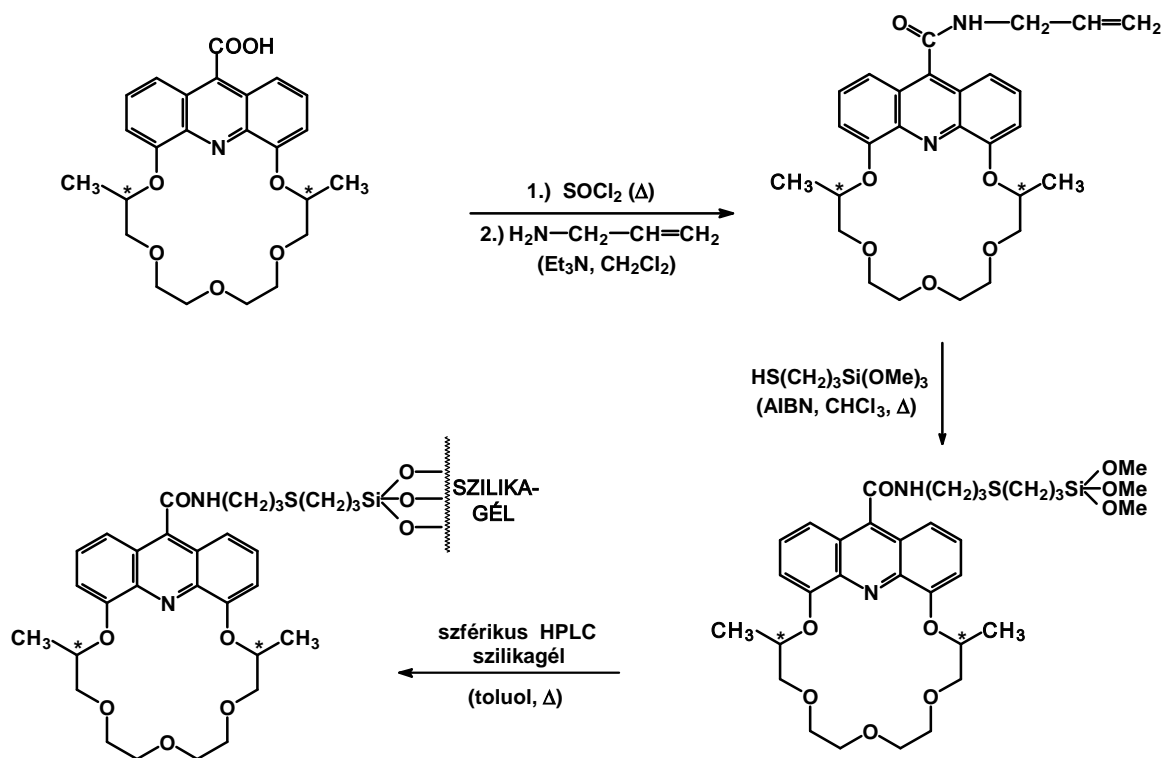
Ezekkel a királis állófázisokkal azonban csak a négy említett (NEA, PEA, MFA és MFG) racém ammóniumsót sikerült rezolválni, és néhány esetben a hatásfok sem volt kielégítő.

A minél nagyobb enantioszelektivitás és enantiomer elválasztás biztosítása érdekében a különböző heterociklus egységet (piridin, fenazin és akridin) tartalmazó ligandumok komplexképzését cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiával [18-20], ion-ciklotron-rezonancia tömegspektrometriával [21] és fluoreszcencia spektroszkópiával [22], valamint termogravimetriával [23] megvizsgáltuk. Ezen kísérleti adatok birtokában, valamint az idő és költségfordítást is figyelembe véve, arra a következtetésre jutottunk, hogy alkalmazás szempontjából a két metilcsoporttal rendelkező enantiomertiszta piridino-, illetve akridino-18-korona-6 éter típusú szelektorok a legelőnyösebbek királis állófázisok készítésére. A 3. ábra a dimetilpiridino-18-korona-6 éter típusú szelektort tartalmazó királis állófázis készítésének utolsó lépéseit mutatja be [24]. A kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó enantiomertiszta piridono-18-korona-6 éter típusú makrociklust *N*-allil-klóracetamiddal gyenge bázis jelenlétében *O*-alkileztük, majd a terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó ligandumot, egy a kereskedelemből beszerezhető Pt katalizátor segítségével, kitűnő regioszelektivitással trietoxi-szilánnal hidroszilileztük. A trietoxiszilil végcsoporttal rendelkező koronaéter származékot ezután szférikus HPLC minőségű szilikagéllel toluolban melegítve rögzítettük kovalens kötésekkel az adszorbenhez. Az így kapott királis állófázison igen jó hatásfokkal rezolváltunk hét, szerkezetileg igen különböző racém protonált primer amint, aminosavat és aminosav származékot [24, 25].



3. ábra

Az enantiomertiszta dimetilakridino-18-korona-6 éter típusú szelektort tartalmazó királis állófázis előállításának utolsó lépéseit a 4. ábra mutatja be [26].



4. ábra

Az akridin egység 9-es helyzetében karboxilcsoportot tartalmazó dimetilakridino-18-korona-6 származékból először tionil-klorid segítségével savkloridot képeztünk, amelyet allil-ammal kezeltünk. A terminális kettőskötéssel rendelkező koronaéter származékot ezután 2,2'-azobisz(2-metilpropionitril) (AIBN) gyök iniciátor jelenlétében 3-merkaptopropil-trimetoxiszilánnal forró kloroformban reagáltatva kaptuk a trimetoxiszilil végcsoporttal rendelkező királis szelektort. Utóbbit szférikus HPLC minőségű szilikagéllal toluolban melegítve kovalens kötésekkel az adszorbenshez rögzítettük. Az így kapott királis állófázison sikerült racém protonált primer aminokat jó hatásfokkal rezolválni [26, 27]. A kísérleti eredmények azt mutatták, hogy az akridin egységet tartalmazó királis szelektor jóval stabilabb komplexeket képez protonált primer aralkil-aminokkal, mint a piridin egységgel rendelkező társa, ezért előbbiek esetében a kromatográfiás rezolváláshoz igen poláris eluens szükséges. Ezen a továbbiakban úgy szándékozunk segíteni, hogy a kiralitáscentrumokon lévő csoport térigényét növeljük (pld. izobutylcsoporttal látjuk el), ami kettős célt szolgál: egyrészt csökkenti az egyes egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek stabilitását, másrészt növeli az enantioselektivitást. Az utóbbi célok megvalósítását az ez évben induló OTKA által támogatott kutatás (címe: Nitrogén-, kén- és foszforatomot tartalmazó koronaéterek szintézise, molekuláris felismerése és alkalmazása; nyilvántartási száma: K 062654) keretében kívánjuk megvalósítani.

2.) Annak érdekében, hogy egy ionofor (pl. egy koronaéter) a gyakorlatban is hasznosítható módon, a koncentráció-gradiens ellenében is transzportáljon fémionokat ( $M^+$ ) egy vizes adófázis – lipofil szerves folyadékmembrán – vizes szedőfázis rendszerben, ahol a két vizes fázist üveggel, ill. a membrán választja el [28], az adófázis/membrán határfelületen nagy, a membrán/szedőfázis határfelületen pedig kis ionmegkötő képességgel kell rendelkeznie. Ezt a látszólag ellentmondó követelményt úgy valósíthatjuk meg, hogy az ionofor jól, ill. rosszul komplexáló formáját az adófázis/membrán, ill. a membrán/szedőfázis határfelületen valamilyen külső hatással reverzibilis módon hozzuk létre.

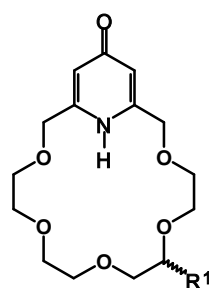
Az adófázis/membrán, ill. a membrán/szedőfázis határfelületén a fémionokat jól, ill. rosszul komplexáló formát a környezet  $pH$ -jának változtatásával megvalósító ún. deprotonálható koronaéterek (LH) nagy érdeklődésre tartanak számot [29-32]. Az ilyen típusú koronaéterek (LH) az adófázis/membrán határfelületen a  $pK_s$  értéküknél jóval nagyobbra állított  $pH$ -jú közegben ligandum anionokat ( $L^-$ ) szolgáltatnak, amelyek igen erősen kötik a fémionokat ( $M^+$ ), semleges ML komplex képződik, míg a membrán/szedőfázis határfelületen  $pK_s$  értéküknél jóval kisebbre állított  $pH$ -jú közegben visszaalakulva semleges ligandummá (HL) eleresztik azokat. A deprotonálható ligandumokkal a fentiekben vázolt ún. anion nélküli fémion-komplexálás- és transzport [33] energetikailag is kedvezőbb, mint a nem deprotonálható koronaétereké, ugyanis az előbbi esetben a fémionokkal ( $M^+$ ) semleges komplex (ML) képződésénél nincs szükség az anion deszolvatálására és szállítására. Az anion nélküli fémion-komplexálás- és transzport esetében a szelektivitás növekedésére is számíthatunk, mivel itt az ion-dipól kölcsönhatás (ami a nem deprotonálható koronaétereknél is fellép) mellé egy további, nevezetesen az elektrosztatikus vonzás is járul. A kölcsönhatások számának növekedése pedig a szelektivitás növekedését hozza magával [34].

A fentiekben vázolt transzport megvalósulása érdekében a deprotonálható koronaétereknek elegendően lipofileknek kell lenniük ahhoz, hogy mind semleges ligandumként (HL), mind anionként ( $L^-$ ), ill. fémionokkal ( $M^+$ ) alkotott komplexeik (ML) formájában a szerves lipofil membránban tartózkodjanak. Amennyiben ez a feltétel nem valósul meg a ligandum (HL),

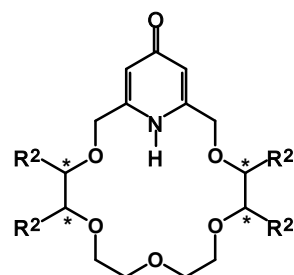
az anionja ( $L^-$ ), ill. a komplexe ( $ML$ ) a vizes fázisba kerül, így nem lévén ionofor a membránban nem lehetséges az iontranszport sem [35].

A deprotonálható koronaéterek nemcsak hatékony fémion-transzportáló ligandumok, de széleskörű alkalmazást nyernek fémionok szelektív folyadék/folyadék extrakciójában [30], ill. híg vizes oldataikból ion-flotációval történő szelektív kinyerésében [36] is.

A Nakatsuji és munkatársai által először előállított akirális piridono-18-korona-6 éter ( $R^1 = H$ , ld. 5. ábra)  $pK_s$  értéke vízben 10,98-nak adódott [37], melynek racém, oktilcsoporttal szubsztituált, lipofil származéka ( $R^1 = C_8H_{17}$ , ld. 5. ábra) kitűnő szelektivitással transzportált kálium ionokat 13-nál nagyobb  $pH$ -jú adófázis és 7-nél kisebb  $pH$ -jú szedőfázis alkalmazása esetén [35].



$R^1 = H, C_8H_{17}$



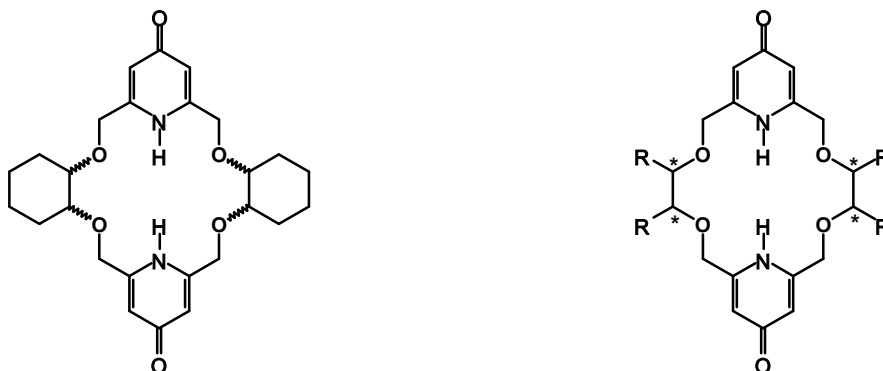
$R^2 = Bu, CH_2OBn$

5. ábra

2003-ban röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján igazoltuk [38], hogy az akirális piridono-18-korona-6 éter ( $R^1 = H$ , ld. 5. ábra) nemcsak fémionokkal, de protonált primer aminokkal is stabil komplexet képez. A ligandum ( $R^1 = H$ , ld. 5. ábra), amely egyébként szabad formában ugyancsak röntgendiffrakcióval korábban igazolt piridon tautomer formában van jelen [37], benzil-amin-hidrogén-perkloráttal (BA-tal), ill. (*R*)-1-feniletilamin-hidrogén-perkloráttal ((*R*)-PEA-tal) képzett komplexében hidroxipiridin tautomerre alakul, így lehetőség van az ammóniumsó három protonjának hárompontos hidrogénkötést létrehozni a makrociklus piridin nitrogénje és a makrogyűrű két alternáló oxigénje között [38].

Az utóbbi megfigyelés ösztönzött bennünket arra, hogy az akirális piridono-18-korona-6 éter ( $R^1 = H$ , ld. 5. ábra) szerkezetéhez hasonló, de enantiomertiszta királis lipofil makrociklusokat ( $R^2 = Bu, CH_2OBu$ , ld. 5. ábra) állítsunk elő, mely utóbbiak alkalmasak lehetnek racém, protonált primer aminok rezolválására is enantioszelektív komplexképzés és/vagy extrakció és/vagy transzport segítségével [38]. Itt szeretnénk megjegyezni, hogy a természetben előforduló ionoforok (pld. valinomycin, monenzin, lazalocid, szalinomicin, narazin, nigericin, monaktin stb.) királis vegyületek és ezek kiralitásának jelentős szerepe van a biológiailag fontos fémionok különböző biomembránokon keresztüli szelektív transzportjában.

Kétértékű fémek szelektív komplexképzésének és/vagy extrakciójának és/vagy transzportjának tanulmányozása céljából Bradshaw és munkatársai előállították a két piridon és két ciklohexil egységet tartalmazó deprotonálható lipofil koronaétert (ld. 6. ábra) *mezo* és *racém* vegyületek keverékeként [39].



6. ábra

2004-ben az utóbbi makrociklussal analóg szerkezetű, de enantiomertiszta királis, deprotonálható, lipofil, négy aszimmetriacentrummal rendelkező bisz-piridono-18-korona-6 típusú étereket ( $R = \text{Bu}$ ,  $\text{CH}_2\text{OBu}$ , ld. 6. ábra) állítottunk elő [40].

A deprotonálható koronaéterekkel kapcsolatos kutatásainkat kiterjesztettük az akridon egységet tartalmazó ligandumokra is. A már általunk korábban közölt [41] szintézis módosításával lehetővé vált, hogy az aromás gyűrűben szubsztituenseket nem tartalmazó akirális akridono-18-korona-6 étert ( $X=Y=Z=\text{H}$ , ld. 7. ábra) nagy mennyiségben előállíthassuk, és aromás elektrofil szubsztitúcióval elektronvonzó csoportokat építsünk be az akridon egység aromás gyűrűibe [32].



$X = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$

$Y = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$

$Z = \text{H}, \text{NO}_2$

$R = \text{Me}, t\text{Bu}$

7. ábra

A szubsztituátlan akirális akridono-18-korona-6 éterből ( $X=Y=Z=\text{H}$ , ld. 7. ábra) és elektronvonzó szubsztituenseket tartalmazó négy társából ( $X=\text{NO}_2$ ,  $Y=Z=\text{H}$ ;  $X=Y=\text{NO}_2$ ,  $Z=\text{H}$ ;  $X=Y=\text{Br}$ ,  $Z=\text{NO}_2$ ;  $X=Y=\text{Cl}$ ,  $Z=\text{NO}_2$ ; ld. 7. ábra) sikerült röntgendiffrakciós vizsgálatokra alkalmas egykristályt készíteni és szilárd fázisú szerkezetüket megvizsgálni. A vizsgálatok kimutatták, hogy ezek a ligandumok igen erős hárompontos hidrogénkötésekkel

komplexálnak egy molekula vizet [32]. Spektrofotometriával meghatároztuk az akridon egységet tartalmazó ligandumok  $pK_s$  értékeit és azt találtuk, hogy a legsavanyúbb protont tartalmazók megközelítik a piridon egységgel rendelkezőkét [42]. A cirkuláris dikroizmus spektroszkópiai vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az 1-(1-naftil)-etil-amin enantiomerjeinek CD spektruma jelentősen megváltozik a legsavanyúbb ligandum ( $X=Y=Cl$ ,  $Z=NO_2$ ; ld. 7. ábra) hozzáadásakor [43].

Az akridon egységet tartalmazó ligandumoknak két előnyös tulajdonsága is van a piridono analogonokkal szemben. Egyrészt ezek a ligandumok fluoro-, illetve kromogének, így komplexképzésük az igen érzékeny fotofizikai módszerekkel is jól vizsgálhatók, másrészt, hogy jóval merevebb konformációval rendelkeznek; következésképpen szelektivitásuk is nagyobb [32].

A kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva többlépéses szintézissel akridon egységet tartalmazó enantiomertiszta királis koronaétereket is előállítottunk ( $R = Me$ ,  $iBu$ ; ld. 7. ábra) [43]. Az utóbbi királis ligandumok CD spektroszkópiai vizsgálatai alapján kimutattuk, hogy azok szelektíven komplexálják az ólom(II) ionokat más fémionokkal szemben [43].

- [1] J.S. Bradshaw, P. Huszthy, C.W. McDaniel, C.-Y. Zhu, N.K. Dalley, R.M. Izatt, S. Lifson: Enantiomeric Recognition of Organic Ammonium Salts by Chiral Dialkyl-, Dialkenyl- and Tetramethyl-Substituted Pyridino-18-Crown-6 and Tetramethyl-Substituted Bis-Pyridino-18-Crown-6 Ligands: Comparison of the Temperature Dependent  $^1H$  NMR and Empirical Force Field Techniques, *J. Org. Chem.*, **55**, 3129-3137 (1990).
- [2] P. Huszthy, J.S. Bradshaw, C.-Y. Zhu, R.M. Izatt, S. Lifson: Recognition by New Symmetrically Substituted Chiral Diphenyl- and Di-*tert*-butylpyridino-18- crown-6 and Asymmetrically Substituted Chiral Dimethylpyridino-18-crown-6 Ligands of the Enantiomers of Various Organic Ammonium Perchlorates, *J. Org. Chem.*, **56**, 3330-3336 (1991).
- [3] P. Huszthy, M. Oue, J.S. Bradshaw, C.-Y. Zhu, T.-M. Wang, N.K. Dalley, J.C. Curtis, R.M. Izatt: New Symmetrical Chiral Dibenzyl- and Diphenyl-Substituted Diamido-, Dithionoamido-, Diaza-, and Azapyridino-18-crown-6 Ligands, *J. Org. Chem.*, **57**, 5383-5394 (1992).
- [4] J.S. Bradshaw, P. Huszthy, T.-M. Wang, C.-Y. Zhu, A.Y. Nazarenko, R.M. Izatt: Enantiomeric Recognition and Separation of Chiral Organic Ammonium Salts by Chiral Pyridino-18-crown-6 Ligands, *Supramolecular Chem.*, **1**, 267-275 (1993).
- [5] E. Samu, P. Huszthy, Gy. Horváth, Á. Szöllősy, A. Neszmélyi: Enantiomerically Pure Chiral Pyridino-crown Ethers: Synthesis and Enantioselectivity toward the Enantiomers of  $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethylammonium Perchlorate, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3615-3626 (1999).

- [6] P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes, G. Mezey-Vándor, M. Nógrádi, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: Synthesis of Novel Acridino-and Phenazino-18-crown-6 Ligands and Their Optically Pure Dimethyl-substituted Analogues for Molecular Recognition Studies, *Tetrahedron*, **55**, 1491-1504 (1999).
- [7] E. Samu, P. Huszthy, L. Somogyi, M. Hollósi: Enantiomerically Pure Chiral Phenazino--crown Ethers: Synthesis, Preliminary Circular Dichroism Studies and Complexes with the Enantiomers of 1-Arethyl Ammonium Salts, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2775-2795 (1999).
- [8] R.M. Izatt, T.-M. Wang, J.K. Hathaway, X.-X. Zhang, J.C. Curtis, J.S. Bradshaw, C.-Y. Zhu, P. Huszthy: Factors Influencing Enantiomeric Recognition of Primary Alkyl-ammonium Salts by Pyridino-18-crown-6 Type Ligands, *J. Incl. Phenom.*, **17**, 157-175 (1994).
- [9] J.K. Hathaway, R.M. Izatt, C.-Y. Zhu, P. Huszthy, J.S. Bradshaw: Enantiomeric Recognition by Chiral Pyridino-18-crown-6 Ligands for 1-Naphthylethylamine. The Effect of Alkyl Substituents on the Macrocyclic Ring, *Supramolecular Chem.*, **5**, 9-13 (1995).
- [10] G. Pócsfalvi, M. Lipták, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, K. Vékey: A New Method for the Characterization of Chiral Host-Guest Complexation in Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry, *Anal. Chem.*, **68**, 792-795 (1996).
- [11] Zs. Böcskei, Gy.M. Keserű, D. Menyhárd, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: Conformational Analysis of (S,S)-dimethyl-diketopyridino-18-crown-6, *Acta Cryst.*, **C52**, 463-466 (1996).
- [12] T. Gérczei, Zs. Böcskei, G.M. Keserű, E. Samu, P. Huszthy: Enantiomeric Recognition of  $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethylammonium Perchlorate by Enantiomerically Pure Dimethylphenazino-18-crown-6 Ligand in Solid and Gas Phases, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1995-2005 (1999).
- [13] L. Prodi, F. Bolletta, M. Montalti, N. Zaccheroni, P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes: Luminescence Signalled Enantiomeric Recognition of Chiral Organic Ammonium Ions by an Enantiomerically Pure Dimethylacridino-18-crown-6 Ligand, *New J. Chem.*, **24**, 781-785 (2000).
- [14] P. Huszthy, J.S. Bradshaw, A.V. Bordunov, R.M. Izatt: Enantiomeric Separation of Chiral [ $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethyl]ammonium Perchlorate by Silica Gel-Bound Chiral Pyridino-18-crown-6 Ligands, *Acta Chim. Hung.-Models in Chemistry*, **131**, 445-454 (1994).
- [15] Z. Köntös, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: Enantioseparation of Racemic Organic Ammonium Perchlorates by Silica Gel-bound Optically Active Di-tert-butylpyridino-18-crown-6 Ligand, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2087-2099 (1999).



- [16] Gy. Horváth, P. Huszthy, Sz. Szarvas, Gy. Szókán, J. T. Redd, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt: Preparation of a New Chiral Pyridino-Crown Ether-Based Stationary Phase for Enantioseparation of Racemic Primary Organic Ammonium Salts, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**, 3576-3581 (2000).
- [17] Z. Köntös, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R. M. Izatt: Semipreparative Scale Enantioseparation of Racemic Amine and Amino Ester Hydrogen Perchlorate Salts Using a Silica Gel-Bound Optically Active Di-Tert-Butylpyridino-18-Crown-6 Ligand, *Enantiomer*, **5**, 561-566 (2000).
- [18] A. Lázár, J.G.Ángyán, M. Hollósi, P. Huszthy, P.R. Surján: Theoretical CD Spectrum Calculation on a Crown Ether – Aralkylammonium Salt Complex, *Chirality*, **14**, 377-385 (2002).
- [19] Sz. Szarvas, Zs. Majer, P. Huszthy, B. Vermes, M. Hollósi: Chiroptical Properties of Acridino-18-crown-6 Ligands and Their Complexes with Chiral and Achiral Protonated Primary (aralkyl) Amine guest Molecules, *Enantiomer*, **7**, 241-249 (2002).
- [20] V. Farkas, L. Szalay, E. Vass, M. Hollósi, Gy. Horváth, P. Huszthy: Probing the Discriminating Power of Chiral Crown Hosts by CD Spectroscopy, *Chirality*, **15**, S65-S73 (2003).
- [21] N. Fang, P. Huszthy, I. Móczár, D.V. Dearden: "The Role of  $\pi$ -Stacking in Enantiodiscrimination by Dimethylphenazino-18-Crown-6 Ether in the Gas Phase", 59th Joint Regional Meeting of the Northwest and Rocky Mountain Section of the American Chemical Society, June 6-9, 2004, Logan, (Utah, USA)
- [22] L. S. Dolci, P. Huszthy, E. Samu, M. Montalti, L. Prodi, N. Zaccheroni: Photophysical Characterisation, Metal Ion Binding and Enantiomeric Recognition of Enantiopure Chiral Ligands Containing Phenazine Fluorophore, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **69**, 885- 896 (2004).
- [23] L. Bereczki, K. Marthi, P. Huszthy, G. Pokol: 18-Crown-6 Ether Complexes with Aralkylammonium Perchlorates. Thermochemical Properties, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **78**, 449-459 (2004).
- [24] T. Tóth, P. Huszthy, V. Farkas, G. Orosz, M. Hollósi: "Preparation of New Enantiopure Chiral Pyridino-18-Crown-6 Ether-Based Stationary Phase for Enantioseparation of Racemic Protonated Primary Amines", XXIX International Symposium on Macrocyclic Chemistry, July 4-8, 2004, Cairns (Australia)
- [25] Farkas V., Orosz Gy., Fetter J., Bertha F., Tóth T., Hollósi M., Huszthy P.: "Új királis koronaéterekkel módosított szilikagél alapú állófázis alkalmazása enantiomerek HPLC elválasztásában", MKE Vegyészkonferencia (Szerves és gyógyszerkémia), Hajdúszoboszló 2005. június 28-30.

- [26] T. Tóth, J. Fetter, F. Bertha, P. Huszthy: "Preparation of an enantiopure dimethylacridino-18-crown-6 ether based CSP and its use for enantiomeric separation of racemic primary ammonium salts", XXX International Symposium on Macrocyclic Chemistry, July 17-21, 2005, Dresden (Germany).
- [27] V. Farkas, T. Tóth, P. Huszthy, M. Hollósi, G. Orosz: "Application of a new enantiopure chiral crown ether based chiral stationary phase in enantioseparation of racemic primary organic ammonium salts ", XVII International Symposium on Chirality, September 11-14, 2005, Parma (Italy).
- [28] J.D. Lamb, J.J. Christensen, S.R. Izatt, K. Bedke, M.S.Astin, R.M. Izatt: Effects of salt concentration and anion on the rate of carrier-facilitated transport of metal cations through bulk liquid membranes containing crown ethers, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 3399-3403 (1980).
- [29] C.W. McDaniel, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: Proton-ionizable crown ethers. A short review., *Heterocycles*, **30**, 665-706 (1990).
- [30] R.A. Bartsch: Metal ion separations with proton-ionizable lariat ethers, *ACS Symposium Series*, **716**, 146-155 (1999). CA: **130**, 201386, (1999).
- [31] J.S. Bradshaw: Twenty-five years of „crowing” around: synthesis of crown ethers at Brigham Young University, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **29**, 221-246 (1997).
- [32] P. Huszthy, B. Vermes, N. Báthori, M. Czugler: Synthesis and X-ray Crystallographic Studies of Novel Proton-ionizable Nitro- and halogen-substituted Acridono-18-crown-6 Chromo- and fluorogenic Ionophores, *Tetrahedron*, **59**, 9371-9377(2003).
- [33] R.M. Izatt, G.C. LindH, R.L. Bruening, P. Huszthy, C.W. McDaniel, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen: Separation of Silver from Several Transition and Post-Transition Metal Cations Using Pyridone and Triazole Macrocycles in Liquid Membrane Systems (Part 14 of Proton-Ionizable Crown Compounds), *Anal. Chem.*, **60**, 1694-1699 (1988).
- [34] A.D. Hamilton: "Hydrogen bonding in biological and artificial molecular recognition" az *Advances in Supramolecular Chemistry*-ben, Szerkesztő: G.W. Gokel, JAI Press, Greenwich, 1. kötet, 1-64 (1990).
- [35] J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, P. Huszthy, Y. Nakatsuji, J.F. Biernat, H. Koyama, C.W. McDaniel, S.G. Wood, R.B. Nielsen, G.C. LindH, R.L. Bruening, J.D. Lamb, J.J. Christensen: The Design of Proton-Ionizable Macrocyclic Ligands for Selective Cation Transport in Liquid Membrane Systems, *Studies in Organic Chemistry*, **31**, 553-560 (1986).
- [36] M. Ulewicz, W. Walkowiak, Y. Jang, J.S. Kim, R.A. Bartsch: Ion flotation of cadmium(II) and zinc(II) in the presence of proton-ionizable lariat ethers, *Anal. Chem.*, **75**, 2276-2279 (2003).

- [37] Y. Nakatsuji, J.S. Bradshaw, P.K. Tse, G. Arena, B.E. Wilson, N.K. Dalley, R.M. Izatt: New proton-ionizable macrocyclic ligands. Synthesis, basicity, reactions, and structures of two aza crown ethers containing the 4-hydroxypyridine unit, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 749-751 (1985).
- [38] J. Gerencsér, N. Báthori, M. Czugler, P. Huszthy, M. Nógrádi: Synthesis of New Optically Active Pyridino-18-crown-6 Type Ligands Containing Four Lipophilic Chains, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 2803-2811 (2003).
- [39] J.S. Bradshaw, K.E. Krakowiak, P. Huszthy, R.M. Izatt: Proton-Ionizable Crown Compounds. 20. The Synthesis of Polyazatriazolo-, Polyazabistriazolo- and Bispyridino-Crown Ligands Containing Lipophilic Hydrocarbon Substituents, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 773-775 (1991).
- [40] J. Gerencsér, P. Huszthy, M. Nógrádi: Synthesis of New Optically Active Bis-pyridino- and bis-pyridono-18-crown-6 Type Ligands Containing Four Lipophilic Chains Attached to the Chiral Centers by "Two-to two" Type Macrocyclization, *Arkivoc*, **vii**, 7-14 (2004).
- [41] P. Huszthy, Z. Köntös, B. Vermes, Á. Pintér: Synthesis of Novel Fluorescent Acridono- and Thioacridono-18-crown-6 Ligands, *Tetrahedron*, **57**, 4967-4975 (2001).
- [42] M. Kádár, A. Bíró, K. Tóth, B. Vermes, P. Huszthy: Spectrophotometric determination of the dissociation constants of crown ethers with grafted acridone unit in methanol based on Benesi-Hildebrand evaluation, *Spectrochimica Acta Part A*, **62**, 1032-1038 (2005).
- [43] L. Szalay, V. Farkas, E. Vass, M. Hollósi, I. Móczár, Á. Pintér, P. Huszthy: Synthesis and selective lead(II) binding of achiral and enantiomerically pure chiral acridono-18-crown-6 ether type ligands, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1487-1493 (2004).